

weit Länder, auch in Europa, die noch wesentlich höhere Durchschnittszahlen aufweisen, aber es gibt auch Länder, zum Beispiel die Niederlande und Dänemark, die im Bereich von einem Prozent beziehungsweise unter einem Prozent liegen.

Wir stehen jetzt in Deutschland am Scheidewege: Wollen wir wieder zurück in Richtung niedriger MRSA-Prävalenz oder kapitulieren wir? Andere Länder haben gezeigt und zeigen, wie man mit diesem Problem umgeht. Es gibt gesicherte Maßnahmen, sie sind auch in den Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut festgelegt, man muss sie nur umsetzen. Es kann aber nur gelingen, wenn alle Bereiche des Gesundheitswesens, insbesondere alle Krankenhäuser, sich dazu entschließen, die entsprechenden krankenhaushygienischen Maßnahmen einzuleiten. Wir sind der festen Überzeugung, dass wir aus ärztlichen Gründen, den Patienten verpflichtet, und aus ökonomischen Gründen, der Gesellschaft verpflichtet, so handeln sollten. Wir Ärzte dürfen und müssen dafür auch mit Fug und Recht die Unterstützung von Krankenhausträgern, Kostenträgern im Gesundheitssystem und den mitzuständigen staatlichen Institutionen einfordern. Wir Ärzte können damit auch in besonders befriedigender und effektiver Weise ärztlich tätig werden, nämlich vorbeugend.

■ Zitierweise dieses Beitrags:

Dtsch Arztebl 2004; 101: A 2044–2045 [Heft 28–29]

Manuskript eingereicht: 30. 3. 2004, angenommen: 31. 3. 2004

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors vorliegt.

Anschriften der Verfasser:

**Prof. Dr. med. Georg Peters**  
Institut für Medizinische Mikrobiologie  
Westfälische Wilhelms-Universität Münster  
Domagkstraße 10  
48149 Münster

**Prof. Dr. med. Elmar Doppelfeld**  
Medizinisch-Wissenschaftliche Redaktion  
Deutsches Ärzteblatt  
Ottostraße 12  
50859 Köln

# Bedrohliche Zunahme Methicillin-resistenter Staphylococcus-aureus-Stämme

Strategien zur Kontrolle und Prävention in Deutschland

Frank Kipp<sup>1</sup>, Alexander W. Friedrich<sup>2</sup>, Karsten Becker<sup>1</sup>, Christof von Eiff<sup>1</sup>

## Zusammenfassung

Die aktuelle Prävalenz Methicillin-resistenter Staphylococcus-aureus- (MRSA-)Stämme von 20,7 Prozent in Deutschland und eine mögliche Ausbreitung von cMRSA („community acquired“ MRSA) beziehungsweise von VISA (Vancomycin intermediär resistenter Staphylococcus aureus) oder von VRSA (Vancomycin-resistenter MRSA) kann bei knapper werdenden finanziellen Ressourcen im Gesundheitssystem schnell zu einer Situation führen, die nur noch schwer zu beherrschen ist. Erst durch die strikte Einhaltung krankenhaushygienischer Maßnahmen (zum Beispiel Isolierung kolonisierter oder infizierter Patienten), eine effektive Infektionskontrolle, die Implementierung von Präventionsstrategien (zum Beispiel mikrobiologisches Screening von Risikopatienten) sowie eine adäquate antimikrobielle Therapie ist eine deutliche Senkung der MRSA-Prävalenz möglich. Nur wenn jetzt ohne Zeitverzögerung in allen Bereichen der im Gesundheitswesen beteiligten Institutionen im Sinn einer effizienten MRSA-Prävention gehandelt wird, wird es zukünftig möglich sein, MRSA zu kontrollieren.

*Schlüsselwörter: Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus, Infektionskontrolle, Gesundheitsökonomie, antimikrobielle Therapie*

## Summary

### Emerging Prevalence of Methicillin-resistant Staphylococcus aureus – Strategies for Control and Prevention in Germany

While the prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) strains is emerging and reveals alarming dynamics (to date the MRSA rate is at 20.7 per cent), it is time to act now on all levels and areas involved. Otherwise, it seems likely that the situation gets beyond control, especially on the background of tight financial resources. Spread of bacterial strains such as vancomycin-intermediate (VISA) or even worse, vancomycin-resistant S. aureus (VRSA) strains or of community-acquired MRSA (cMRSA) with the consequence of dramatically increasing cost might be the result. Preventive strategies such as early screening of patients at high risk for colonization with MRSA, stringent isolation of patients colonized or infected with MRSA, adequate antimicrobial therapy, and last not least, providing the financial resources will help to reduce the MRSA rate in Germany significantly. In the past years, many studies showed the efficacy of such precautions. The control of MRSA on a regional, national and especially on the hospital and ward level is warranted, and there is no time to loose to take action with prevention strategies against MRSA.

*Key words: methicillin-resistant Staphylococcus aureus, infection control, health economics, anti-infective therapy*

Seit zwei Jahrzehnten nimmt weltweit die Zahl an nosokomialen Infektionen durch antibiotikaresistente Erreger, speziell durch multiresistente grampositive Kokken, zu. Insbesondere Methicillin-resistente Staphylococcus-aureus- (MRSA-)Stämme nehmen innerhalb der nosokomialen Infektionen eine herausragende Stellung ein. Die zu-

nehmende Konzentrierung schwer- und schwerstkranker Patienten in den stationären Versorgungsbereichen, die stei-

<sup>1</sup> Institut für Medizinische Mikrobiologie (Direktor: Prof. Dr. med. Georg Peters) Universitätsklinikum Münster, Westfälische Wilhelms-Universität, Münster

<sup>2</sup> Institut für Hygiene (Direktor: Prof. Dr. rer. nat. Helge Karch) Universitätsklinikum Münster, Westfälische Wilhelms-Universität, Münster

gende Zahl invasiver medizintechnischer Maßnahmen, die Tendenz zur Lockerung von Standard-Hygienemaßnahmen sowie der Einsatz hochpotenter Antibiotika – oft auch noch mit breitem Spektrum – ohne infektiologische Rationale tragen zur Selektion und Verbreitung solcher multiresistenter Erreger bei. Vor dem Hintergrund knapper werdender Ressourcen im Gesundheitssystem wird dies künftig zu kaum mehr beherrschbaren Problemen führen.

## Epidemiologie

Mit der Einführung der ersten Isoxazolylpenicilline („Penicillinase-feste Penicilline“) in den klinischen Alltag Anfang der 60er-Jahre des vergangenen Jahrhunderts und der Entwicklung der Substanzklasse der Cephalosporine wenige Jahre später, schien das Resistenzproblem bei *S. aureus* für den klinisch tätigen Arzt von eher untergeordneter Bedeutung zu sein, obwohl bereits 1961 erstmals die Methicillin-Resistenz bei *S. aureus* beschrieben wurde (7). In der Folge konzentrierten sich Anstrengungen zur Forschung und Entwicklung neuer Antibiotika auf den Bereich der gramnegativen Erreger mit der Konsequenz, dass der Selektionsdruck insbesondere auf *S. aureus* stark zunahm. Daher war es nicht überraschend, dass zu Beginn der 80er-Jahre in den USA zunehmend MRSA-Klone auftraten, die parallel Resistenzen gegen Aminoglykoside, Lincosamide, Makrolide, Tetracycline, Fluorochinolone, Sulfonamide und weitere Substanzklassen aufwiesen, und damit die Behandlungsmöglichkeiten von MRSA-Infektionen deutlich einschränkten (14, 38).

Die Verbreitung von Vancomycin-(Glykopeptid-)intermediär-empfindlichen *S. aureus*-Stämmen (VISA, GISA; nur in MRSA) oder von erstmals 2002 in den USA beschriebenen vollständig Vancomycin-resistenten MRSA (VRSA; bisher nur zwei Stämme) würde die Therapiemöglichkeiten von Infektionen durch diese Erreger weiter dramatisch einschränken (1, 45).

Trotz des weltweiten Anstiegs der MRSA-Prävalenz in den letzten Jahren sind beträchtliche Unterschiede zwischen europäischen Ländern, innerhalb Deutschlands zwischen verschiedenen Krankenhäusern und selbst innerhalb verschiedener Abteilungen eines Krankenhauses zu beobachten (16). In den USA, Japan und den südeuropäischen Ländern kann man von



einer hohen MRSA-Prävalenz ausgehen (zwischen 30 und 80 Prozent), wohingegen die Prävalenz in den Niederlanden (< 0,5 Prozent) und den skandinavischen Ländern (Dänemark, Finnland: < 1 Prozent) sehr niedrig ist (36, 42, 47, 50).

In Deutschland ist bezüglich der MRSA-Prävalenz ein bedenklicher Anstieg von 1,7 Prozent (1990) über 15,2 Prozent (1998) auf aktuell 20,7 Prozent (2001) zu verzeichnen (30). Bei einer 1996 bis 1999 durchgeführten multizentrischen Studie zu Blutkulturisolaten (1 448 *S. aureus*-Isolate) wurde ein Anteil Methicillin-resistenter *S. aureus*-Isolate von 13,5 Prozent gefunden, wobei große Unterschiede in der MRSA-Prävalenz zwischen den verschiedenen Krankenhäusern (1,7 bis 41,0 Prozent) aufgedeckt werden konnten (49).

Ein wichtiger Risikofaktor für das Entstehen von nosokomialen Infektionen im Allgemeinen und MRSA-Infektionen im Besonderen ist neben den expositionellen Faktoren, wie Harnwegskatheter, maschinelle Beatmung oder das Vorhandensein eines zentralen Gefäßzugangs, eine Kolonisation des Pati-

enten mit MRSA. Etwa 20 Prozent der Bevölkerung sind ständig und circa 60 Prozent intermittierend im Bereich der vorderen Nasenhöhle mit *S. aureus* kolonisiert (27). Ausgehend von der Nase kann sich der Erreger auf weitere Bereiche der Haut- und Schleimhäute ausbreiten, wobei die intertriginösen Hautbereiche am häufigsten kolonisiert werden. Die Bedeutung der nasalen Kolonisation mit *S. aureus* für nachfolgende Infektionen, insbesondere Bakteriämien, konnte in einer großen Studie nachgewiesen werden (48). Zuverlässige Zahlen über die MRSA-Prävalenz innerhalb der Gesamtbevölkerung liegen zurzeit nicht vor (27).

Seit einigen Jahren werden vermehrt MRSA-Stämme von Patienten isoliert, die keinen direkten vorherigen Kontakt zu stationären medizinischen Einrichtungen in ihrer Anamnese aufweisen. Diese „community acquired MRSA“ (cMRSA) wurden zunächst bei Ureinwohnern Nordamerikas und Australiens gefunden, später jedoch auch von ambulanten Patienten isoliert, die insbesondere Infektionen der Haut sowie eine besondere Form einer nekrotisierenden, oft letal verlaufenden Pneumonie zeigten. Diese cMRSA trugen als besonderen Virulenzfaktor das Panton-Valentine-Leukozidin-Gen (18, 46). Soweit die unzureichende Datenlage Aussagen gestattet, spielen offenbar cMRSA für Deutschland derzeit (noch) eine unbedeutende Rolle (55).

## Diagnostik und Therapie bei Infektionen und Kolonisationen

### Mikrobiologische Diagnostik

Entscheidend für einen sensitiven und spezifischen MRSA-Nachweis ist der Einsatz entsprechender valider mikrobiologischer Techniken sowohl zum Nachweis von *S. aureus* als auch zur Bestimmung der Methicillin/Oxacillin-Resistenz (3, 4). Neben konventionellen (Kultur-)Verfahren sollten molekularbiologische Untersuchungstechniken (zum Beispiel Polymerase-Ketten-Reaktion zum Nachweis des Methicillin/Oxacillin-Resistenz-Gens

mecA) zur Bestätigung angewendet werden. MRSA-Schnelltests, welche innerhalb weniger Stunden zuverlässige Ergebnisse liefern können, werden derzeit erprobt.

Wenn möglich sollten zur Aufdeckung von Infektionsketten sowohl im Krankenhaus als auch lokal, regional und national alle MRSA-Isolate einer Genotypisierung (genetischer „Fingerabdruck“) zugeführt werden (54). Ideal wäre die Etablierung von Datenbanken, die einen intra- und interlaboratorischen Vergleich (zum Beispiel spa-Typisierung) zulassen (20).

### Chemotherapie

Voraussetzung für eine effektive Therapie von MRSA ist eine enge Kooperation zwischen dem behandelnden Arzt und dem klinischen Mikrobiologen, zum Beispiel bei der korrekten Interpretation von Empfindlichkeitsbestimmungen: Per definitionem gelten alle Oxacillin-resistenten Isolate bislang auch als resistent gegenüber allen anderen  $\beta$ -Laktamantibiotika, unabhängig von der In-vitro-Testung. Ein Synergismus in der Kombination  $\beta$ -Laktamase-Inhibitoren/ $\beta$ -Laktamantibiotika kann aufgrund des Resistenzmechanismus nicht genutzt werden.

Als ein „first-line“-Antibiotikum für die systemische Therapie einer MRSA-Infektion (nicht Kolonisation!) steht die Substanzgruppe der Glykopeptide (vorrangig Vancomycin) zur Verfügung, die allerdings aufgrund ihrer mangelnden Bakterizidie und der eingeschränkten Gewebegängigkeit (vor allem in Knochen, Weichteile und Lunge) deshalb möglichst in Kombination mit weiteren Staphylokokken-wirksamen Antibiotika wie zum Beispiel Fosfomycin und Rifampicin zu applizieren sind. Letztgenannte Substanzen sind aufgrund ihrer Tendenz zur teilweise schnellen Resistenzentwicklung nur als Kombinationspartner einzusetzen. Weitere mögliche Kombinationspartner zur systemischen Therapie sind je nach Resistenzmuster des MRSA-Stammes Clindamycin, Aminoglykoside (Gentamicin, Netilmicin) oder Trimethoprim/Sulfamethoxazol (38).

Wegen der kritischen Resistenzsituation wurden in den vergangenen Jahren

große Anstrengungen unternommen, antimikrobielle Wirkstoffe weiterzuentwickeln beziehungsweise neue Substanzen (Substanzgruppen) zu finden. Aus einer Reihe neuer Präparate mit hoher In-vitro-Aktivität gegen MRSA steht seit 2001 das gut gewebeängige und auch oral mit hoher Bioverfügbarkeit applizierbare Linezolid aus der neuen Wirkstoffgruppe der Oxazolidinone zur Verfügung.

Aber auch diese Substanz besitzt keine den  $\beta$ -Laktamantibiotika vergleichbare Bakterizidie. Weitere Derivate der Oxazolidinon-Substanzgruppe sind derzeit in Entwicklung (zum Beispiel Ranbezolid). Andere Substanzen beziehungsweise Substanzgruppen, wie zum Beispiel neue Glykopeptide (Dalbavancin und andere), Everninomycine, Glycylcycline und Peptiddeformylase- (PDF-)Inhibitoren, die zurzeit noch nicht verfügbar sind, weisen zumindest in vitro und zum Teil schon in klinischen Studien eine gute MRSA-Wirksamkeit auf (8, 9, 25, 44).

### Dekolonisierung

Eine große Rolle bei der Dekolonisierungsbehandlung spielen lokale antiseptische Maßnahmen. Eingesetzt werden topisch zu applizierende Antibiotika, wie Mupirocin, vor allem bei nasaler Kolonisation. Bei der Behandlung von Haut- und Schleimhautoberflächen werden vor allem Antiseptika (zum Beispiel Jodophore, Octenidin, Triclosan, Chlorhexidin) eingesetzt (13). Eine Behandlung größerer Haut- oder Schleimhautoberflächen mit Lokalantibiotika sollte nicht versucht werden, weil unter Umständen relevante Mengen des Wirkstoffs resorbiert werden könnten (28).

Eine systemische Antibiotikatherapie zur Eradikation einer Kolonisierung ist grundsätzlich abzulehnen, da aus pharmakokinetischen Gründen eine ausreichende Wirkkonzentration des Antibiotikums auf Haut- und Schleimhautoberflächen bei üblicher Dosierung nicht zu erreichen ist. Darüber hinaus führt eine nicht notwendige systemische Antibiotikatherapie zur Erhöhung des Selektionsdrucks und fördert die weitere Resistenzentwicklung.

### Textkasten

#### Wichtige Hygienemaßnahmen bei MRSA-infizierten oder kolonisierten Patienten (28).

- Information und Aufklärung von Patienten, Personal und Besuchern hinsichtlich der Bedeutung und des Umgangs mit MRSA-kolonisierten beziehungsweise infizierten Patienten
- Räumlich getrennte Unterbringung von nicht MRSA-kolonisierten oder infizierten Patienten, Kohortenisolierung möglich
- Mikrobiologisches Eingangsscreening (mindestens Nasenabstrich)
- Erheben des Kolonisationsstatus bei MRSA-Nachweis (Abstriche an typischen Kolonisationsorten, wie zum Beispiel Rachen, Axillae, Stirnansatz der Haare, Leiste, Perineum)
- Striktes Einhalten der Händehygiene
- Benutzen von Einmalhandschuhen
- Anlegen von Schutzkittel und Mund-Nasenschutz beim Betreten des Zimmers
- Transporte und Verlegungen innerhalb und außerhalb der Klinik auf dringend indizierte Maßnahmen beschränken
- Routinemäßige (tägliche) Desinfektion aller patientennahen Flächen, bei Bedarf Ausdehnung auf weitere kontaminationsgefährdete Flächen
- Stethoskope, Thermometer oder Ähnliches sind patientenbezogen zu benutzen und nach Gebrauch zu desinfizieren
- Entsorgung beziehungsweise Aufbereitung aller Textilien mit Hautkontakt und Körperpflegeutensilien mit Haut- und Schleimhautkontakt (zum Beispiel Kamm, Zahnbürste, Deoroller et cetera)
- Stellung der Indikation zu einer Eradikationstherapie
- Dokumentation aller durchgeführten Maßnahmen

Zusätzlich bedeutsam ist der pflegerische Aufwand, der betrieben werden muss, um eine Rekolonisierung zu verhindern. Während der Sanierungsphase sollte darauf geachtet werden, dass Textilien und Utensilien der Körperpflege (Haarbürste, Zahnbürste, Handtuch, Kopfkissen et cetera), die mit Haut und Schleimhäuten in Kontakt kommen, regelmäßig ausgetauscht werden.

Von entscheidender Bedeutung bei der Sanierung von MRSA-Patienten ist die Synchronisierung der Maßnahmen. Voraussetzung dafür ist die Erhebung des Kolonisationsstatus. Das heißt, wenn bei einem Patienten aus irgendeinem Untersuchungsmaterial ein MRSA-

Stamm isoliert wurde, werden alle wichtigen Prädilektionsstellen für eine Kolonisation auf MRSA untersucht (*Textkasten*). Die Sanierung wird unmittelbar begonnen und je nach weiteren MRSA-Befunden auf die betroffenen Lokalisationen ausgedehnt. Die Sanierungsmaßnahmen werden über mindestens drei Tage synchron fortgeführt, und nach drei Tagen Therapiepause werden drei Kontrollabstriche der primär betroffenen Lokalisationen an drei aufeinander folgenden Tagen untersucht. Die Therapiepause beinhaltet selbstverständlich auch das Absetzen (wenn klinisch möglich) einer eventuell bestehenden MRSA-wirksamen systemischen Antibiotikatherapie, da durch sie zwar das Wachstum von MRSA auf Haut- und Schleimhautoberflächen unterdrückt werden kann, diese Behandlung aber nicht ausreicht, den Erreger zu eliminieren. Eine MRSA-wirksame systemische Antibiotikatherapie bewirkt somit unter Umständen ein falschnegatives Ergebnis der Kontrollabstriche, sodass eine Entnahme von Untersuchungsmaterial während der Therapie oder unmittelbar nach Beendigung der Therapie sinnlos ist und unnötige Kosten verursacht (28).

## MRSA-Management

Ein effektives MRSA-Management setzt sich aus folgenden Komponenten zusammen:

- primäres Screening (Eingangsscreening, Vorscreening)
- krankenhaushygienische Maßnahmen
  - Standardhygiene,
  - Ausbruchmanagement
- „kontrollierter“ Antibiotikaeinsatz
- Kommunikation und Information
- Fort- und Weiterbildung

### Screening

Mithilfe des primären Screenings sollen die Quellen und Übertragungswege aufgedeckt werden, über die sich MRSA im Krankenhaus verbreiten kann. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass durch Maßnahmen, die auf der Basis eines primären Screenings erfolgen (neben der Schutzisolierung von Risikopatienten), die Infektions- und Kolonisations-

rate gesenkt werden kann. So war zum Beispiel die Übertragungshäufigkeit auf einer niederländischen Intensivstation bei nicht identifizierten kolonisierten MRSA-Patienten 38-mal höher (23, 24, 42, 51). Ziel ist es, MRSA-kolonisierte oder -infizierte Patienten möglichst frühzeitig zu identifizieren. Spätestens am Tag der stationären Aufnahme müssen die entsprechenden Abstriche entnommen werden. Einzuschließen sind dabei Patienten, die ein hohes Risiko haben, mit MRSA kolonisiert oder infiziert zu sein: Patienten bei Wiederaufnahme mit bekannter MRSA-Anamnese, bei Aufnahme und Verlegungen aus Einrichtungen mit bekanntem endemischen beziehungsweise vermutlichem MRSA-Vorkommen (Brandverletzententren, Dialyseeinrichtungen, Pflegeheime et cetera), Patienten aus Ländern mit hoher MRSA-Prävalenz (zum Beispiel süd- und osteuropäische Länder, USA, Japan, England) (28).

Um eine akzeptable Nachweisensitivität zu erreichen, sollte mindestens ein Nasenabstrich durchgeführt werden (43). Einige Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass weitere Hautabstriche beziehungsweise wiederholte Nasenabstriche zu einer höheren Nachweisrate führen können (33, 37).

Aufgrund der zunehmenden Verzahnung von ambulanten und stationären Versorgungsbereichen ist ein frühes Screening sehr wichtig. Kürzer werdende Liegezeiten im Allgemeinen und eine geringere präoperative Verweildauer im Besonderen zwingen zu integrierten Lösungsansätzen. Daher sollten Kliniken, welche ihre elektiv aufzunehmenden Patienten prästationär voruntersuchen, das Screening bei der Erstuntersuchung vornehmen. Besser wäre es, Screeningabstriche bereits durch den einweisenden Arzt vornehmen zu lassen, um eine Sanierungstherapie schnell – optimaler Weise schon vor der stationären Aufnahme – einleiten beziehungsweise abschließen zu können.

### Krankenhaushygienische Maßnahmen

Neben der frühen Identifizierung von MRSA-Patienten ist eine effektive krankenhaushygienische Betreuung essenziell. Bis auf wenige Ausnahmen (zum Beispiel tracheale Besiedlung)

sind korrekt angewandte Standardhygienemaßnahmen in Krankenhäusern ausreichend, um die Verbreitung von MRSA zu verhindern. Dies ist insbesondere wichtig, da nicht alle Patienten vor der stationären Aufnahme hinsichtlich einer MRSA-Kolonisation gescreent werden können (zum Beispiel Notfallzuweisungen). Bei Risikopatienten empfiehlt es sich jedoch, prophylaktisch zusätzliche Hygienemaßnahmen anzuwenden, bis ein negatives Ergebnis vorliegt. Diese Maßnahmen sind identisch mit denen bei bekannten MRSA-Patienten (*Textkasten*) (28). Sie entsprechen dem Gedanken der Früherkennung und Elimination des Erregers („search and destroy“). Eine überragende Rolle bei der Unterbrechung der MRSA-Übertragung nimmt die Händedesinfektion ein.

Einige Untersucher konnten zeigen, dass eine hohe Compliance bei der Händedesinfektion mit einer niedrigeren MRSA-Übertragungsrate direkt korreliert (39). Weitere Maßnahmen wie das Tragen von gesonderter persönlicher Schutzausrüstung (Kittel, Mundschutz, Handschuhe) haben ihre Effektivität hinsichtlich der Übertragung nosokomialer Infektionserreger bewiesen (6, 31). Alle durchgeführten Maßnahmen müssen in der Patientenakte beziehungsweise im Pflegebericht dokumentiert werden.

Neben den individuellen Schutzmaßnahmen sind aber auch baulich-funktionelle und organisatorisch-logistische Faktoren sehr wichtig. Es muss zum Beispiel die Möglichkeit bestehen, MRSA-Patienten räumlich getrennt von Nicht-MRSA-Patienten unterzubringen (11, 22). Gerade im Hinblick auf notwendige intensivmedizinische Kapazitäten bestehen in vielen Krankenhäusern erhebliche Defizite, die auszugleichen dringend notwendig sind, denn die Frequenz der Handgriffe zwischen Patient-Personal-Patient geht mit einer entsprechend hohen Übertragungsfrequenz in diesen Bereichen einher (12).

Von entscheidender Bedeutung ist darüber hinaus ein infektiologisches und krankenhaushygienisch geschultes Personal sowohl im ärztlichen als auch im pflegerischen Bereich und sei-

ne Verankerung im klinischen Alltag (19). Gerade um der ärztlichen Kommunikation der MRSA-Problematik gerecht zu werden und durch Information und Schulung eine evidenzgestützte Basis für notwendige Präventionsbemühungen zu schaffen, muss der zuständige Krankenhaushygieniker in den Kliniken vor Ort agieren, denn nur im kollegialen Dialog lassen sich präventive Maßnahmen sowie Ausbruchssituationen meistern.

### „Kontrollierter“ Antibiotikaeinsatz

Ein Drittel aller hospitalisierten Patienten erhalten Antibiotika, ein großer Teil dieser Therapieregime sind unnötig und unter Umständen sogar schädlich für den Patienten (32, 35). Ein Blick auf die Zunahme des Antibiotikaverbrauchs in deutschen Krankenhäusern in den letzten Jahren, parallel zur steigenden Prävalenz multiresistenter Erreger, lässt vermuten, dass ein breiter und ungezielter Einsatz von Antibiotika eher zu einer Verschärfung der Problematik multiresistenter Infektionserreger führt als zu einer Entspannung (29).

Ein steigender Verbrauch an Glykopeptiden und Carbapenemen aufgrund einer hohen Prävalenz multiresistenter Erreger, führt zu einer weiteren Erhöhung des Selektionsdrucks gerade auf MRSA-Stämme, mit der möglichen Konsequenz, dass man künftig auch in Deutschland mit dem Auftreten von VISA- beziehungsweise sogar VRSA-Stämmen rechnen kann. Ein gezielter Antibiotikaeinsatz, basierend auf einer qualifizierten mikrobiologischen Diagnostik und infektiologischen Beratung, kann helfen, diesen Selektionsdruck zu vermindern, die MRSA-Kolonisationsrate zu senken und damit zusätzlich die Therapiekosten zu vermindern.

### Kommunikation und Information

Die praktische Erfahrung zeigt, dass es erhebliche Informationsdefizite zur Bedeutung der MRSA-Problematik gibt. Zu unterscheiden sind dabei einerseits die bewusste Negierung der

Gesamtsituation, die in der Vorstellung mündet, kein MRSA-Management implementieren zu müssen, und andererseits tatsächliche Informationsdefizite, die Maßnahmen zur MRSA-Prävention vermissen lassen. Besonders für den letztgenannten Fall führt eine intensive Aufklärungsarbeit im Rahmen von Mitarbeiterschulungen, Informationsveranstaltungen (auch für nichtmedizinische Entscheidungsträger) und Beratungsangeboten zu einer Verbesserung des MRSA-Managements.

Bei nicht vorhandener Motivation zur Kontrolle von MRSA-Übertragungen ist oftmals nur die negative Sanktionierung aufgrund bestehender normativer Grundlagen (zum Beispiel Infektionsschutzgesetz, SGB V) zielführend. Nicht zu vergessen ist die negative Außenwirkung gegenüber den Patienten und zu verlegenden Kliniken, die mittlerweile in weiten Bereichen (zum Beispiel durch das Internet) gut informiert und sensibilisiert sind.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Kommunikation. Nur ein offener und offensiver Umgang mit der MRSA-Problematik kann zur Vermeidung nosokomialer Übertragungen beitragen: Es muss selbstverständlich sein, dass Zieleinrichtungen bei Verlegungen innerhalb und außerhalb des Krankenhauses über den MRSA-Status des Patienten informiert werden. Weiterhin müssen der Patient und seine Angehörigen umfassend über Bedeutung und Konsequenzen einer Kolonisation und/oder Infektion informiert werden.

In den medizinischen Einrichtungen muss ein Bewusstsein geschaffen werden, dass MRSA-Kolonisationen und -Infektionen – die oft in klinische Konsequenzen für den Patienten münden – kein hinzunehmendes Ereignis sind, sondern dass sie aktiv nachzuweisen, einzugrenzen und zu bekämpfen sind. Ein offensiver Umgang mit der MRSA-Problematik bedeutet aber auch, dass MRSA-Patienten nicht stigmatisiert werden dürfen. Eine Abweisung MRSA-kolonisierter oder infizierter Patienten ist medizinisch und auch krankenhaushygienisch keinesfalls zu rechtfertigen.

## Ökonomische Bedeutung

Zahlreiche Studien belegen, dass Infektionen durch MRSA-Stämme eine höhere Mortalität aufweisen, zu einer längeren Verweildauer im Krankenhaus führen und höhere direkte Kosten für Diagnostik und Therapie verursachen (2, 5, 17, 21, 34, 40, 53). Betrachtet man zum Beispiel die durch MRSA-Stämme bedingten nosokomialen Wundinfektionen und Sepsiskämien und die damit entstehenden Kosten, so wird deutlich, dass hier Einsparpotenziale liegen, die für ein Krankenhaus der maximalen Versorgungstufe sicher im sechsstelligen Euro-Bereich pro Jahr liegen (15, 21, 26, 41, 52). Geldner et al. berechneten finanzielle Mehraufwendungen pro MRSA-Patient auf ihrer Intensivstation von 1 622 Euro pro Tag (17). Popp et al. berichteten, dass die Kosten nur für die Sperrung von Betten für die notwendigen Isolierungsmaßnahmen an einem Großklinikum sich auf 210 000 Euro pro Jahr belaufen (40).

Kosten-Nutzen-Analysen haben ergeben, dass Screeningprogramme zur Identifizierung unerkannter MRSA-Träger bei der Krankenhausaufnahme effektiv sind. Sie tragen zur Senkung der MRSA-Übertragung bei und vermindern dadurch die erheblichen Kosten für zusätzliche Isolierungsmaßnahmen (37).

Es wurde versäumt, die ökonomischen Rahmenbedingungen für ein effizientes MRSA-Management zu schaffen. Diese sind durch die verbindliche Einführung des G-DRG-Systems (G-DRG, German Diagnosis Related Groups) zum 1. Januar 2004 als höchst bedenklich zu beurteilen, da Infektionen und Kolonisationen durch MRSA bisher nur unzureichend im G-DRG abgebildet sind (10).

## Resümee

Bei einer aktuellen MRSA-Prävalenz von 20,7 Prozent und einer Besorgnis erregenden Dynamik ihres Anstiegs müssen jetzt auf jeder Ebene Maßnahmen ergriffen werden, um gerade vor dem Hintergrund knapper werdender finanzieller Ressourcen im Gesund-

heitssystem nicht in eine Situation zu gelangen, in der es kaum noch möglich ist, die MRSA-Problematik zu kontrollieren. Dass es möglich ist, die MRSA-Prävalenz deutlich zu vermindern, zeigen Erfahrungen aus den Niederlanden und einigen skandinavischen Ländern. Durch die Implementierung rigoroser krankenhaushygienischer Maßnahmen, wie das routinemäßige Screening von Risikopatienten zur Identifizierung unerkannter Träger, stringenter Isolierungsmaßnahmen und der damit verbundenen Bereitstellung finanzieller und personeller Ressourcen, sind MRSA-Prävalenzen unter einem Prozent erreichbar. Dass diese Maßnahmen effizient sind, belegen zahlreiche Untersuchungen, genauso wie die unausweichliche Kostenexplosion bei einem weiteren Anstieg der MRSA-Prävalenz, oder des „worst-case“-Szenarios einer Ausbreitung von VRSA oder cMRSA. Die künftige Kontrolle der MRSA-Situation national und regional, aber insbesondere auch stations- und einrichtungsbezogen, wird nur gelingen, wenn nunmehr unverzüglich und ausnahmslos im Sinne der MRSA-Bekämpfung gehandelt wird.

Manuskript eingereicht: 11. 11. 2003, revidierte Fassung angenommen: 30. 3. 2004

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors vorliegt.

■ Zitierweise dieses Beitrags:  
Dtsch Arztebl 2004; 101: A 2045–2050 [Heft 28–29]



Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das beim Verfasser erhältlich oder im Internet unter [www.aerzteblatt.de/lit2804](http://www.aerzteblatt.de/lit2804) abrufbar ist.

Anschrift für die Verfasser:  
**Dr. med. Frank Kipp**  
Institut für Medizinische Mikrobiologie,  
Universitätsklinikum Münster  
Domagkstraße 10  
48129 Münster  
E-Mail: [kippf@uni-muenster.de](mailto:kippf@uni-muenster.de)

## MEDIZINGESCHICHTE(N) **Religiöse Heilkunde** **Christus Medicus**

AUSGEWÄHLT UND KOMMENTIERT VON H. SCHOTT



Foto: Réunion des musées nationaux

### Christus als Arzt; italienische Elfenbeinreliefs, spätes 5. Jahrhundert

Die vermutlich älteste Illustration zum Thema „Christus Medicus“, das heißt Jesus von Nazareth als Arzt, „Heiland“: Die Heilung eines Gichtbrüchigen (oben): „Auf dass Ihr aber wisset, dass des Menschen Sohn Macht hat, zu vergeben die Sünden auf Erden [sprach Jesus zu dem Gichtbrüchigen]: ‚Ich sage dir, stehe auf, nimm dein Bett und gehe heim!‘ Und alsbald stand er auf, nahm sein Bett und ging hinaus von allen.“ (Mk 2, 10–12). Die Heilung eines Besessenen (unten): „Und es war daselbst an den Bergen eine große Herde von Säuen auf der Weide. Und die Teufel baten ihn alle und sprachen: ‚Lass uns in die Säue fahren!‘ Und alsbald erlaubte es ihnen Jesus. Da führen die unsauberen Geister aus und führen in die Säue und die Herde stürzte sich von dem Abhang ins Meer.“ (Mk 5, 11–13)

# Bedrohliche Zunahme Methicillin-resistenter Staphylococcus-aureus-Stämme

Strategien zur Kontrolle und Prävention in Deutschland

Frank Kipp<sup>1</sup>, Alexander W. Friedrich<sup>2</sup>, Karsten Becker<sup>1</sup>, Christof von Eiff<sup>1</sup>

## Literatur

1. Staphylococcus aureus resistant to vancomycin – United States 2002: *Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51: 565–567.
2. Back NA, Linnemann CC, Jr., Staneck JL, Kotagal UR: Control of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a neonatal intensive-care unit: use of intensive microbiologic surveillance and mupirocin. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 227–231.
3. Becker K: Diagnostik von Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA)-Stämmen. Teil 1. Taxonomische Einordnung, Anzucht und Differenzierung von Staphylococcus aureus. *Mikrobiologie* 2004; 14: 7–21.
4. Becker K: Diagnostik von Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus (MRSA)-Stämmen. Teil 2. Nachweis der Methicillin/Oxacillin-Resistenz bei Staphylococcus aureus. *Mikrobiologie* 2004; 14: 41–50.
5. Boyce JM: Should we vigorously try to contain and control methicillin-resistant Staphylococcus aureus? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991; 12: 46–54.
6. Boyce JM, Potter-Bynoe G, Chenevert C, King T: Environmental contamination due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus: possible infection control implications. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18: 622–627.
7. Brumfitt W, Hamilton-Miller J: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *N Engl J Med* 1989; 320: 1188–1196.
8. Cercenado E, Cercenado S, Gomez JA, Bouza E: In vitro activity of tigecycline (GAR-936), a novel glycylcycline, against vancomycin-resistant enterococci and staphylococci with diminished susceptibility to glycopeptides. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 138–139.
9. Chu M, Mierzwa R, Jenkins J, Chan TM, Das P, Pramanik B et al.: Isolation and characterization of novel oligosaccharides related to Ziracin. *J Nat Prod* 2002; 65: 1588–1593.
10. DRG Arbeitsgruppe der DGHM: Auswirkungen der DRGs (Diagnosis Related Groups). Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie 2003.
11. Dutch Working Party of Infection Prevention: Management policy for methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Internet Publication 2003; www.wip.nl
12. Dziekan G, Hahn A, Thune K, Schwarzer G, Schafer K, Daschner FD et al.: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a teaching hospital: investigation of nosocomial transmission using a matched case-control study. *J Hosp Infect* 2000; 46: 263–270.
13. Dziekan G, Mlangeni D, Daschner FD: What is proven in eradication of MRSA from carriers? *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 761–763.
14. Emori TG, Gaynes RP: An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 428–442.
15. Engemann JJ, Carmeli Y, Cosgrove SE, Fowler VG, Bronstein MZ, Trivette SL et al.: Adverse clinical and economic outcomes attributable to methicillin resistance among patients with Staphylococcus aureus surgical site infection. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 592–598.
16. Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Nassauer A, Dettenkofer M, Ruden H: Occurrence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in German intensive care units. *Infection* 2002; 30: 198–202.
17. Geldner G, Ruoff M, Hoffmann HJ, Kiefer P, Georgieff M, Wiedeck H: Cost analysis concerning MRSA-infection in ICU. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1999; 34: 409–413.
18. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet JC, Lina G, Bes M et al.: Association between Staphylococcus aureus strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 2002; 359: 753–759.
19. Grundmann H, Hori S, Winter B, Tami A, Austin DJ: Risk factors for the transmission of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in an adult intensive care unit: fitting a model to the data. *J Infect Dis* 2002; 185: 481–488.
20. Harmsen D, Claus H, Witte W, Rothgänger J, Claus H, Turnwald D et al.: Typing of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a university hospital setting using a novel software for spa repeat determination and database Management. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 5442–5448.
21. Herr CE, Heckrodt TH, Hofmann FA, Schnettler R, Eikmann TF: Additional cost for preventing the spread of methicillin-resistant Staphylococcus aureus and a strategy for reducing these costs on a surgical ward. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 673–678.
22. Herwaldt LA: Control of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the hospital setting. *Am J Med* 1999; 106: 115–18S.
23. Jernigan JA, Clemence MA, Stott GA, Titus MG, Alexander CH, Palumbo CM et al.: Control of methicillin-resistant Staphylococcus aureus at a university hospital: one decade later. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16: 686–696.
24. Jernigan JA, Titus MG, Groschel DH, Getchell-White S, Farr BM: Effectiveness of contact isolation during a hospital outbreak of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 496–504.
25. Jones RN, Rhomberg PR: Comparative spectrum and activity of NVP-PDF386 (VRC4887), a new peptide deformylase inhibitor. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 157–161.
26. Karchmer TB, Durbin LJ, Simonton BM, Farr BM: Cost-effectiveness of active surveillance cultures and contact/droplet precautions for control of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *J Hosp Infect* 2002; 51: 126–132.
27. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H: Nasal carriage of Staphylococcus aureus: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 505–520.
28. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am RKI: Empfehlung zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus-Stämmen (MRSA) in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 1999; 42: 954–958.
29. Kresken M, Hafner D, Witte W, Reinert R: Resistenzentwicklung bei Staphylokokken und anderen grampositiven Erregern gegenüber Chemotherapeutika im mitteleuropäischen Raum. *Chemotherapie Journal* 1999; 8: 136–145.
30. Kresken M, Hafner D, Schmitz F, Wichelhaus T: Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Antibiotika in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum. Bonn: Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. 2003. www.p-e-g.de
31. Lacey S, Flaxman D, Scales J, Wilson A: The usefulness

- of masks in preventing transient carriage of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by healthcare workers. *J Hosp Infect* 2001; 48: 308–311.
32. Lawton RM, Fridkin SK, Gaynes RP, McGowan JE, Jr: Practices to improve antimicrobial use at 47 US hospitals: the status of the 1997 SHEA/IDSA position paper recommendations. Society for Healthcare Epidemiology of America/Infectious Diseases Society of America. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 256–259.
  33. Manian FA, Senkel D, Zack J, Meyer L: Routine screening for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among patients newly admitted to an acute rehabilitation unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23: 516–519.
  34. Meier PA, Carter CD, Wallace SE, Hollis RJ, Pfaller MA, Herwaldt LA: A prolonged outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the burn unit of a tertiary medical center. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 798–802.
  35. Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, Richet HM, Jarvis WR, Boyce JM et al.: SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *enterococcus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 362–386.
  36. Panlilio A, Culver DH, Gaynes RP, Bannerjee S, Henderson TS, Tolson TS et al.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in U. S. hospitals, 1975–1991. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13: 582–586.
  37. Papia G, Louie M, Tralla A, Johnson C, Collins V, Simor AE: Screening high-risk patients for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on admission to the hospital: is it cost effective? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 473–477.
  38. Peters G, Becker K: Epidemiology, control and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Drugs* 1996; 52 Suppl. 2: 50–54.
  39. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, Mourouga P, Sauvan V, Touvneanu S et al.: Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Infection Control Programme. Lancet* 2000; 356: 1307–1312.
  40. Popp W, Hilgenhöner M, Leisebein T, Müller H: Personalkosten durch Isolierungsmaßnahmen von MRSA-Patienten. *Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement* 2003; 8: 187–190.
  41. Rubin RJ, Harrington CA, Poon A, Dietrich K, Greene JA, Moiduddin A: The economic impact of *Staphylococcus aureus* infection in New York City hospitals. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 9–17.
  42. Salmenlinna S, Lyytikäinen O, Kotilainen P, Scotford R, Siren E, Vuopio-Varkila J: Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Finland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 101–107.
  43. Sanford MD, Widmer AF, Bale MJ, Jones RN, Wenzel RP: Efficient detection and long-term persistence of the carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 1123–1128.
  44. Schmitz F-J, Jones M: Antibiotics for treatment of infections caused by MRSA and elimination of MRSA carriage. What are the choices? *Int J Antimicrob Agents* 1997; 9: 1–19.
  45. Sieradzki K, Roberts RB, Haber SW, Tomasz A: The development of vancomycin resistance in a patient with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *N Engl J Med* 1999; 340: 517–523.
  46. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffernan H et al.: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Pan-ton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 978–984.
  47. Verhoef J, Beaujean D, Blok H, Baars A, Meyler A, van der Werken C et al.: A Dutch approach to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 461–466.
  48. von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G for the Study Group: Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *N Engl J Med* 2001; 344: 11–16.
  49. von Eiff C, Reinert RR, Kresken M, Brauers J, Hafner D, Peters G for the multicenter study on antibiotic resistance in *Staphylococci* and other gram-positive cocci study (MARS) group: Nationwide German multicenter study on prevalence of antibiotic resistance in staphylococcal bloodstream isolates and comparative in vitro activities of quinupristin-dalfopristin. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 2819–2823.
  50. Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, Rosdahl VT, Braveny I: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 50–55.
  51. Vriens MR, Fluit AC, Troelstra A, Verhoef J, van der WC: Is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* more contagious than methicillin-susceptible *S. aureus* in a surgical intensive care unit? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23: 491–494.
  52. Wakefield DS, Helms CM, Massanari RM, Mori M, Pfaller M: Cost of nosocomial infection: relative contributions of laboratory, antibiotic, and per diem costs in serious *Staphylococcus aureus* infections. *Am J Infect Control* 1988; 16: 185–192.
  53. Wenzel RP, Nettleman MD, Jones RN, Pfaller MA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: implications for the 1990s and effective control measures. *Am J Med* 1991; 91: 221S–227S.
  54. Witte W, Kresken M, Bräulke C, Cuny C: Increasing incidence and widespread dissemination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in hospitals in central Europe, with special reference to German hospitals. *Clin Microbiol Infect* 1997; 3: 414–422.
  55. Witte W, Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken am RKI: Community acquired MRSA weltweit und in Deutschland. *Epidemiol Bull* 2004; 2004: 33–36.